ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 1950 N° 16

LA VITAMINE C
DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS DES PREMIERES VOIES RESPIRATOIRES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1950
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

PIERRE PROVANSAL
né le 13 Juin 1925, à Dreux (Eure-&-Loir)

JURY
Président : M. MOREL, Professeur à la Faculté de Médecine.
Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21
—
1949

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 1950 N°

LA VITAMINE C
DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS DES PREMIERES VOIES RESPIRATOIRES

THÈSE
POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1950
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

PIERRE PROVANSAL
né le 13 Juin 1925, à Dreux (Eure-&-Loir)

JURY
- Président : M. MOREL, Professeur à la Faculté de Médecine.
- Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- Assesseurs : M. LASSERRE, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21
—
1949

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Directeurs honoraires. . . . . MM. CUILLÉ.
MARTIN.

Professeur honoraire. . . . . LECLAINCHE.

Directeur. . . . . PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie. . . . . GODFRAIN.
Anatomie. . . . . FLORENTIN.
Physiologie. . . . . BRUNAUD.
Anatomie Pathologique. — Inspection des viandes. . . . . LOMBARD.
Parasitologie. . . . . BRIZARD.
Médecine. . . . . DARRASPEN
Chirurgie. . . . . LASSERRE.
Pathologie du Bétail. . . . . BERTHELON.
Maladies Microbiennes. . . . . SAURAT.
Zootechnie. . . . . PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie. . . . . BENOIT.
Médecine . . . . . FLORIO.
Chirurgie. . . . . PUGET.
Zootechnie. . . . . LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail. . . . . TOURNUT.
Maladies Microbiennes . . . . . LAUTIÉ.

ASSISTANT

Physiologie . . . . . LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons. . . . . SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

A MA MERE

Humble témoignage de ma profonde affection.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur MOREL

de la Faculté de Médecine de Toulouse

Pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

A Monsieur le Professeur DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'honneur

Dont les conseils nous furent toujours si profitables et qui examina notre travail avec tant d'indulgence.

A Monsieur le Professeur LASSERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Officier de la Légion d'honneur

Que sa haute conscience nous reste toujours un exemple.

A Monsieur le Docteur FLORIO

chef des travaux agrégé

à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a suggéré le sujet de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

INTRODUCTION

SZENT GYORGYI *isolait, en* 1928, *l'acide ascorbique mieux connu jusque là sous le nom de Vitamine C ; tout l'intérêt qu'on portait à ce facteur était alors lié à la notion de carence et au syndrome scorbut qui en dépend.*

Depuis, on a reconnu que le scorbut ne procèderait pas de cette seule carence, mais qu'interviendrait un facteur C2 (épicatéchine) ou P (citrine). D'autre part, et avec la notion de pré-carence, le domaine de la vitamine C s'est notablement étendu.

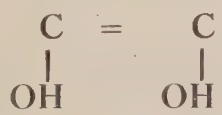
Dans ce modeste travail, nous nous proposons, après une courte étude du produit lui-même, de rappeler brièvement ses principales propriétés pour nous étendre un peu plus longuement sur son comportement et sa valeur thérapeutique dans les maladies infectieuses ou toxi-infectieuses ; notamment des premières voies respiratoires.

PREMIERE PARTIE

L'ACIDE ASCORBIQUE

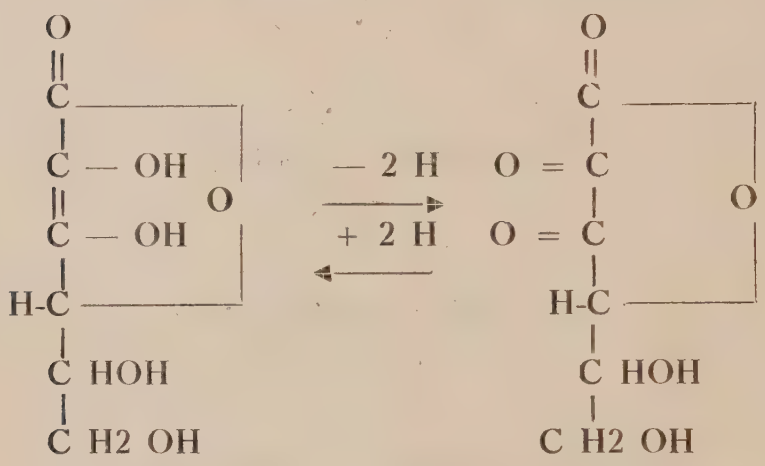
PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES (1)

L'acide ascorbique se présente sous la forme de cristaux blancs, sans odeur, de goût acide, fusibles à 190-192°, solubles dans l'eau et l'alcool dilué, insolubles dans les graisses, benzine, éther, chloroforme. C'est une vitamine hydrosoluble. Comme les autres vitamines hydrosolubles, notamment la vitamine B1 et la vitamine B2, l'acide ascorbique a les propriétés d'un transporteur d'hydrogène liées au groupement diénol :



et peut passer reversiblement de la forme réduite à la forme oxydée ou acide deshydro-ascorbi-

que ; (2) réaction catalysée par quelques métaux :



Acide ascorbique *Acide dehydro-ascorbique*

L'acide ascorbique est stable cristallisé, facilement dénaturé en solution, surtout en milieu alcalin, en présence d'air, de traces de cuivre, de fer, et à la lumière.

Le potentiel d'oxydo réduction à p H 4 et à 35° centigrades est :

$$Eo = + 0{,}166 \text{ v.}$$

Activité optique :

(α) D = + 23° dans l'eau.
(α) D = + 48° dans le méthane.

Le spectre d'absorption dans l'ultra violet a son maximum à 265 m μ et une petite bande entre 350 et 400 m μ. Le spectre dans l'infra-rouge a aussi été étudié.

De formule brute C6 H8 O6, l'acide ascorbique a, en solution, des propriétés acides (acide monovalent dont les sels sont bien définis).

Sources :

On trouve de l'acide ascorbique dans les légumes verts (principalement le paprika), les fruits (citron, orange, framboise), les surrénales, le corps jaune, les testicules, l'ovaire, le foie.

Le taux y est variable avec les espèces, ainsi le cobaye a sa réserve dans le foie (3). La gélose le protège contre la lumière et la température (6), à l'air il est plus vite détruit dans les aliments stérilisés que dans les aliments crus (7).

Tests : (1)

Ils sont nombreux, nous citerons :

Méthodes chimiques :

Dosage à l'iodine
» au 2,6 dichlorophénol indophénol
» au bleu de méthylène
» à la liqueur de Folin
» à l'acide molybdeno phospho tungstique,
» de Giri au ferricyanure et au molybdénate d'ammonium.

Test à l'acide phospho molybdique.

Réaction de Bachstez-Cavallini à l'acétate d'uranyle.

Test de Barac à l'azote
Test au vanadium,
» à la sulfanilamide
» à l'acide sélénieux
» au trichlorure

» au chlorure mercurique
» de PITARELLI au sulfate cuivrique et au thiocyanate d'ammonium.
» de SZENT-GYORGYI *au sulfate ferreux*
» de TAUTER
» au furfur
» à la cacothéline (nitro brucine)
» par oxydation en acide oxalique
» au bleu de prusse.

Méthodes biochimiques :
Méthode à l'acide ascorbique oxydase.

Méthodes biologiques :

— sur le cobaye :
méthode préventive
» curative
examen histologique des dents.

— sur la semi-contraction de l'écaille isolée de cyprinus carpio (4).

Méthodes cliniques : (1)
— Test sanguin :
directement, ou déprotéiner le sang puis titrer avec indicateurs (souvent indophénol).
— Test urinaire :
par colorimétrie
— Test par la fragilité des capillaires de la peau :
Par pincement ou avec un sphygmomanomètre.
— Examen radiographique des os.
— Examen du cortex surrénal par précitation au nitrate d'argent.

— Test intradermique (généralement insuffisant) par décoloration du dichlorophénol-indophénol.

Standards :

1 UI = 0,05 mg. d'acide ascorbique pur.

1 unité Sherman = dose protectrice minima pour le cobaye.

Vitamine ou Hormone

En régime privé de vitamine, certains animaux son incarençables : rat, souris, lapin, (8) bœuf, oiseaux (9) (10), chien (2), cheval.

Opposant cobaye à lapin, on a voulu systématiser : disposant toute l'année d'aliments frais, les animaux originaires de pays chauds ne feraient pas la synthèse (primates, cobaye).

Sans aller si loin, il est permis de se demander où se fait cette synthèse.

Dans le foie chez le chien (2), mais le terme paraît abusif pour les grands herbivores où la dimension du tube digestif et la flore intestinale joueraient un grand rôle (11).

Certains microorganismes, comme Bacillus prodigiosus, synthétisent en effet la vitamine alors que d'autres comme la bactérie de l'acide lactique et quelques protozoaires voient leur croissance favorisée par cette même vitamine.

Jusqu'aux plantes où l'acide ascorbique est indispensable, mais elles peuvent le synthétiser ; cette opération est favorisée par la lumière. La vitamine apparaît ici dès la germination à partir d'un précurseur inconnu (1).

Cette distinction entre animaux carençables et non carençables n'est pas loin d'être dépassée. Chez les uns et les autres, on ne peut hypervitaminiser ce qui restreint l'intérêt thérapeutique (12). Tout au plus, après injections répétées, peut-on remarquer une augmentation temporaire des réflexes presseurs (13). Il existe donc un plafond dit taux de saturation (14), marqué dans chaque espèce par le taux dans l'organisme et plus précisément dans chaque organe.

Au-dessous de ce taux, on trouve une pré-carence caractérisée par une sensibilité plus ou moins marquée aux diverses affections (10). Elle correspond à la quantité minima de vitamine protégeant contre les symptômes même isolés du scorbut. Par la sensibilité d'un virus, P. Giroud (15) l'a mise en évidence chez la souris elle-même, où la différence de taux est pourtant infime.

Suivent les avitaminoses partielles, marquées des symptômes isolés du scorbut.

La carence totale est de plus en plus rare. Cliniquement, son étude a permis de constater qu'elle provoquerait la mort fonctionnelle des cellules et le fonctionnement défectueux de l'intestin (16).) Faits graves, car quelquefois irréversibles malgré un apport suffisant en vitamine.

Ces remarques nous ouvrent des horizons : la

carence viendrait rarement d'un apport insuffisant, mais d'un défaut d'utilisation. Dans les paravitaminoses, on aurait un gaspillage (17) de la vitamine dans l'organisme ou au niveau du tube digestif (13). D'après R. Lecoq, il vaudrait mieux chercher le déséquilibre alimentaire nutritif ou humoral, plutôt que de « gaver » plus ou moins utilement en vitamine (19).

Ces vicissitudes nous conduisent à étudier brièvement le métabolisme de l'acide ascorbique.

Métabolisme (1)

L'acide ascorbique est absorbé par les tissus du tube digestif, principalement au niveau de l'intestin grêle. De 1 à 5 heures après ingestion de vitamine, le taux sanguin monte temporairement. Si l'ingestion n'est que de légumes ou de fruits, il faut plus longtemps.

Du sang, la vitamine passe dans tout l'organisme et l'excès est excrété par l'urine, la sueur, les féces et le lait. Le plus souvent elle y apparaît sous forme libre, quelquefois sous forme combinée. L'excrétion apparaît 4 à 6 heures après l'ingestion. Après injection intra-veineuse ou sous-cutanée, l'excrétion est assurée au bout de 1 à 3 heures. Plus durable est la voie intra-musculaire, mais il faut injecter les sels de l'acide pour éviter les escarres.

Dans l'organisme, on trouve de l'acide ascorbique dans tous les tissus et humeurs et il n'existe pas de véritables organes de stockage. Le taux de

saturation varie cependant avec les organes et pour Giroud, dans chaque espèce, la teneur en acide ascorbique a la valeur d'une constante cellulaire. Les tissus et organismes jeunes en contiennent plus que les âgés (1) (20).

Les tissus à haute activité cellulaire ont un taux plus élevé.

C'est que l'acide ascorbique est éminemment réactif.

Activité physiologique

Les propriétés primordiales de l'acide ascorbique tiennent à son pouvoir reversible d'oxydoréduction. Cette reversibilité n'étant d'ailleurs que partielle in vitro (1). L'instabilité de la forme oxydée, même dans l'organisme, explique sans doute les besoins relativement importants de celui-ci en acide ascorbique.

La réduction s'opère grâce à une enzyme trouvée dans le sang et dans les jus de plantes. Le glutathion, la xanthine, l'acide urique, la théophylline, la créatinine protègent également contre l'oxydation.

L'oxydation par l'acide - ascorbique - oxydase (spécifique de l'acide ascorbique gauche) ainsi que par diverses polyphénolases, la laccase (20) est démontrée chez les plantes. L'existence de l'acide ascorbique-oxydase est plus controversée chez les animaux, où on peut envisager l'action de différents systèmes d'oxydoréduction sur le système

acide ascorbique oxydé - acide ascorbique réduit. C'est ainsi qu'en présence de cytochrome C et de cytochrome - oxydase, l'acide ascorbique est rapidement oxydé.

La prudence conseille de ne pas préciser le mécanisme intime de l'action de l'acide ascorbique tant qu'on n'aura pas fait la part des possibilités physiologiques des organismes. Remarquons néanmoins son importance : un cobaye carencé voit sa consommation d'oxygène fortement diminuée ; par adjonction d'acide ascorbique, la consommation peut remonter de 5 à 57 % (22) (23).

Pour Szent-Gyorgyi, l'acide ascorbique pourrait prendre part aux réactions suivantes :

$$\text{acide ascorbique} + O_2 \xrightarrow[\text{hexosidase}]{\text{Cu ions}} \text{dehydro acide ascorbique} + H_2O_2$$

$$\text{Flavone} + H_2O_2 \xrightarrow{\text{peroxydase}} \text{oxy-flavone} + H_2O$$

oxy-flavone + acide ascorbique ⟶ dehydro ac-ascorbique + glutathion oxydé

dehydro ac-ascorbique + glutathion ⟶ ac-ascorbique + glutathion oxydé

glutathion oxydé + glucose phosphate ⟶ glutathion + CO_2 + H_2O.

Les réactions hypothétiques contenant les fla-

vones (par exemple la vitamine P) peuvent être remplacées par :

$$H_2O_2 \xrightarrow{\text{catalase}} H_2O + 1/2\ O_2$$

Une autre réaction possible, concernant la consommation d'oxygène, serait l'oxydation reversible ou non de l'hémoglobine ou de l'hémochromogène en verso-hémochromogène.

Le pouvoir de tampon d'oxydo-réduction de l'acide ascorbique lui permet de protéger, d'activer ou de réactiver certaines diastases comme la cathépsine, l'arginase, la papaïne, l'amylase (pour Purr), la catalase, l'uréase, la tyrosinase, la nucléase, la phosphatase, la succinique deshydrogénase et la cytochrome-oxydase. Pour Caujolle - Delas - Chiron et Vésia par contre, l'amylase est inactivée par l'acide ascorbique (24).

Des observations semblent indiquer que l'acide ascorbique jouerait le rôle de cœnzyme ou partie de cœnzyme (1), ce serait le cas pour les estérases (importance de la choline-estérase). Il réactive en tout cas l'estérase du foie inactivée par dialyse. Ces recherches ont d'ailleurs conduit à la notion d'un principe plus actif ou « Ascorbigène ». On peut aussi supposer que l'acide ascorbique protège, dans les systèmes diastasiques, certains termes facilement oxydés.

Ces activités ont lieu à l'échelle cellulaire, et si la vitamine C participe à la formation des substances colloïdes intercellulaires (25), sans que l'on

puisse dire à quel titre, sa propriété principale reste de transporteur d'hydrogène et on la trouve surtout dans les mitochondries et dans les cellules à métabolisme élevé.

Acide ascorbique et métabolismes

La vitamine C intervient en effet dans les différents métabolismes.

On a pu montrer in vitro que l'acide deshydro ascorbique déshydrate les acides aminés (exemple de la leucine) avec formation d'ammoniaque et d'acides fortement réducteurs, probablement des acides cétoniques (1).

Dans l'organisme elle favorise le métabolisme de la créatine et créatinine (26), inhibe la tyrosinase et empêche la transformation de la tyrosine en mélanine ; elle inhibe également l'histamine (27) et intervient dans la synthèse et l'inactivation des amines sympatomimétiques (28). Par ailleurs, chez le rat, une alimentation riche en protides augmente l'excrétion de la vitamine. La carence voit augmenter le taux sanguin de l'urée et de l'azote résiduel (32).

Le métabolisme glucidique est également sous la dépendance de l'acide ascorbique, ne serait-ce que par l'intermédiaire de la créatine et de l'action sur les phosphatases. Mais l'acide ascorbique active aussi l'adrénaline (13) et intervient dans la phase aérobie de la contraction musculaire (29), réglant la glycémie (30) par son équilibre avec l'acide lactique du muscle. Il agirait ici en syner-

gie avec la cortine. En présence de formol et en milieu alcalin, il catalyserait la formation d'oses (31).

Peut-être de façon moins directe, l'acide ascorbique intervient aussi dans le métabolisme des lipides. On a noté dans le scorbut des troubles dans l'absorption des graisses, sous la dépendance vraisemblable des surrénales (33), ou par l'action de la vitamine sur les lipases sanguines (34). Sayers et Long ont montré, d'autre part, les variations parallèles des taux de cholestérol et d'acide ascorbique dans les surrénales alors que Tislowitz nie toute intervention dans ce cas (35).

Déjà présente dans les membranes cellulaires et substances intercellulaires (36), la vitamine C agit, avec les surrénales, dans le métabolisme de l'eau. En carence, on voit diminuer la perméabilité cellulaire et l'ion potassium est retenu dans l'organisme (32). Des injections de vitamine augmentent la diurèse (37).

Vitaminne C et Hormones

Il nous a fallu, plusieurs fois déjà, envisager des actions hormonales à propos de la vitamine C. C'est que les rapports que cette vitamine noue avec les glandes endocrines sont assez étroits. Les glandes ont dans leurs tissus des concentrations élevées en vitamine et sont d'autant plus sensibles à la carence qui voit diminuer leurs sécrétions (1) (hypophyse, pancréas, surrénale, thyroïde, foie, tractus intestinal).

S'il existe un antagonisme entre la thyroxine et le taux de vitamine du foie et des surrénales, on peut supposer que l'utilisation exagérée d'acide ascorbique vient simplement d'une augmentation du métabolisme basal (38).)

L'acide ascorbique, par contre, protège l'adrénaline (39), il semble même que leur association donne seule le maximum d'action (23).

Beaucoup plus étudiées, et très intéressantes sont les relations entre Vitamine C et hormone cortico-surrénale. Certains symptômes du scorbut comme l'amaigrissement, la fatigabilité avaient déjà frappé les auteurs par leur ressemblance avec l'atrophie musculaire, l'adynamie, les troubles du métabolisme de l'eau, qu'on trouve dans l'insuffisance surrénale (32). La synergie thérapeutique entre la cortine et la Vitamine C est également troublante : on obtient l'inversion du rapport $\frac{Ca}{P}$ et des résultats heureux dans les intoxications graves. En carence, la glande est plus grosse et la cellule d'aspect spongieux. Toutes deux provoquent la semi-contraction de la cellule pigmentaire de l'écaille isolée de cyprinus carpio (4). Les variations de taux de cortine sont accompagnées de celles de l'acide ascorbique.

C'est que l'acide ascorbique, en liaison avec les stéroïdes du cortex, formerait des complexes hydrosolubles, forme d'évacuation de l'hormone (40). Mais non contente de participer à la formation de l'hormone, la vitamine serait indispensa-

ble au mécanisme d'action de celle-ci au niveau même des divers tissus (40).

Les variations de taux de l'acide ascorbique du cortex et aussi, avec un léger décalage dans le temps, celles du cholestérol, sont sous la dépendance de l'hypophyse et d'ailleurs superposables à celles obtenues à la suite d'une décharge adrénalinique.

Ce sont les causes de ces variations qui vont nous occuper maintenant.

DEUXIEME PARTIE

MOBILISATION DE LA VITAMINE ET APPLICATIONS

Variations

Le taux de Vitamine C pour chaque organe est caractéristique de cet organe et correspond à la saturation.

A titre d'exemples, voici en mg. pour 100 g. quelques concentrations qui donnent une idée des différences de charge :

Surrénales	100 - 200
Foie	30
Cœur	5
Corps jaune	100
Hypophyse	100
Plasma	1 - 2

Des corrections seront souvent à apporter dans les dosages, car le taux change dans la cadavérisation (41).

Sur l'organisme vivant, on convient d'étudier l'élimination urinaire. Mais Mentzer met en gar-

de contre le postulat suivant lequel l'organisme déficient en vitamine élimine peu ou pas d'acide ascorbique et voit son taux sanguin plus réduit (19). Il préconise le test de rétention de Harris : on fait absorber de l'acide ascorbique et on teste l'élimination : quand les deux quantités sont égales, l'organisme est à saturation.

Les difficultés de l'étude sont esquissées, voyons les variations.

Agents physiques :

Sayers et Long ont travaillé sur les effets d'agressions brutales telles que : brûlures, refroidissements, saignées (42). Les effets sont comparables à ceux d'une injection d'adrénaline ; on observe une diminution du taux de l'acide ascorbique des surrénales, ainsi que de cholestérol, consécutive à une libération intense d'hormone corticale. La structure histologique du cortex est elle-même modifiée. On revient par la suite, mais plus lentement, au taux initial. Ces effets ne s'observent que si l'animal possède son hypophyse. Le même phénomène se produit après les interventions chirurgicales (40), les traumatismes, les fractures et la cachexie (43), et dans les hyperthermies (1) (44).

Agents chimiques :

L'adrénaline, nous l'avons vu, provoque une diminution du taux d'acide ascorbique des surrénales et augmente l'élimination ; le frisson et la

contraction musculaire agissent de même. On trouve de faibles taux dans le diabète.

La thyroxine augmente les besoins. L'œstradiol augmente l'élimination chez le chien et le taux du plasma sanguin diminue. La carence en Vitamine A provoque une carence en acide ascorbique (45), mais la vitamine A elle-même, détruit l'acide ascorbique (46).

De nombreuses analyses ont été faites à la suite de l'action de produits chimiques divers, et principalement de médicaments (47), voici un résumé de ce que l'on voit chez le cobaye :

La morphine provoque une hypervitaminose des surrénales qui s'éteint au bout de 4 heures. A la vingt-quatrième heure, le poumon, le cœur, le foie, le troisième jour, tous les organes sont en hypovitaminose. Le septième jour l'hypovitaminose va de —30 à — 60 %. La codéine montre une courbe semblable dans les vingt-quatre premières heures. La papavérine donne une courbe opposée, l'hypovitaminose n'est donc ici que relative car réversible.

Les barbituriques, après un début variable avec le médicament, donnent toujours, ensuite, une hypovitaminose (48).

Les sulfamides (49) et les dérivés de la cupréine voient au début des courbes intriquées, mais les sulfamides augmentent l'élimination et le sujet arrive généralement en hypovitaminose.

L'aniline, l'acétanilide, l'antipyrine et l'aminopyrine provoquent de l'hypovitaminose à la vingt-

quatrième heure. Le quatrième jour elle peut atteindre 60 % pour le foie, sauf pour l'acétanilide où elle est corrigée à la vingt-quatrième heure.

L'éther et le chloroforme retardent l'élimination de la vitamine. Les surrénales et le rein sont en forte hypervitaminose, tous les autres organes en hypovitaminose.

Pour l'oxyde de carbone et le gaz, l'hypovitaminose est impressionnante et non reversible dans les heures qui suivent l'intoxication.

La cocaïne et la novocaïne donnent de courtes hypervitaminoses des surrénales, les autres organes réagissent dans les deux sens.

L'atropine augmente l'élimination urinaire, elle produit peu d'effets par ailleurs.

La pilocarpine produit une hypovitaminose du foie, de la rate et des surrénales, puis une hypervitaminose des surrénales et du thymus.

L'acétylcholine provoque une hypo puis une hypervitaminose des surrénales.

La nicotine donne une hypervitaminose des surrénales (260 %).

La yohimbine donne une hypovitaminose de tous les organes supérieure à — 60 %.

L'ergotamine donne une hypovitaminose la première heure, on revient à la normale à la vingt-quatrième heure. Les surrénales sont toujours restées à + 20, + 30 %.

La strychnine provoque une hypervitaminose

des surrénales et du poumon. Retour à la normale à la vingt-quatrième heure.

Pour l'arsenic, l'hypovitaminose du foie est de 60 %.

Pour l'or, l'hypovitaminose dure huit jours.

Pour le mercure on peut remarquer une hypovitaminose des surrénales et du cerveau. mais beaucoup de sujets meurent en cours d'expérience.

Le bismuth provoque une hypovitaminose considérable de tous les organes, si bien qu'on a pu se demander si le scorbut ne venait pas d'une intoxication par le bismuth.

Le phosphore donne une hypovitaminose du foie et des surrénales, une hypervitaminose des reins et de la rate.

Pour le plomb, tous les organes sont en hypovitaminose.

Les terpènes, les cétones, le camphre, l'acide salicylique, augmentent l'élimination (1). Chez le le rat on note parallèlement une stimulation de la synthèse. Tandis que pour une intoxication subaiguë du cobaye par le benzol, on remarque une légère augmentation du taux hépatique, une forte augmentation du taux hypophysaire, une diminution modérée du taux des surrénales.

Facteurs biologiques :

Les réserves en vitamine C diminuent également sous l'influence d'infections diverses, soit

à cause de l'hyperthermie pure et simple (19), [certains auteurs s'inscrivent là contre (50), alors que d'autres trouvent de l'hyperthermie dans la seule avitaminose C (53)] soit également sous l'influence des toxines résorbées (3), (51), (52) [les toxines bactériennes peuvent provoquer une diminution de 50 à 80 % dans les surrénales (1)], peut-être encore sous l'effet des réactions cellulaires, car une simple plaie, une tumeur peuvent amener un déficit en Vitamine (54).

Infections aiguës ou chroniques (43), germes à exo ou endotoxines diminuent le potentiel vitaminique de l'organisme. Il en est ainsi dans la diphtérie (51), (19), (50), suivant la gravité de l'intoxication, la diminution du taux de l'acide ascorbique des surrénales est plus ou moins rapide, mais constante (55) ; il peut atteindre le 1/3 ou le 1/5 du taux initial (83). Cette diminution est nettement moins rapide que celle de l'adrénaline (51).

Chez les typhiques, le déficit en vitamine est de léger à moyen.

Dans la pneumonie (19), Bohnholtzer ne trouve jamais d'acide ascorbique dans les urines (56), une carence importante est également reconnue par divers autres auteurs (57), (58).

Le rhumatisme articulaire voit l'excrétion diminuer également (59), (60), (50), Keith et Clayton seuls trouvent un taux normal dans les urines, le sang et les amygdales.

Les infections expérimentales, comme la poliomyélite du singe (61), les inoculations de bacte-

rium aertricke ou de pasteurella pseudotuberculeuse au cobaye (62) donnent les mêmes résultats. Dans les affections aiguës expérimentales du lapin (non carençable), la presque totalité de la vitamine C est retenue (63).

La rougeole, la scarlatine, augmentent l'élimination à la période éruptive (64), (50).

Le paludéen est en hypovitaminose.

Les affections aiguës localisées telles que mastites, ostéomyélites, augmentent les besoins (63), de même que toute lésion ou foyer infectieux (19).

La tuberculose augmente l'utilisation de l'acide ascorbique (65). A la différence des affections aiguës, la tuberculose expérimentale du cobaye voit, en plus de celui des surrénales, le taux hépatique abaissé (62). Certains auteurs plus récemment n'ont pas trouvé là de différence dans le taux du plasma et de l'urine.

Le rhumatisme chronique connaît également une déficience en acide ascorbique.

Corrélativement, on a pu montrer comme nous le verrons bientôt. que divers poisons chimiques ou toxines microbiennes voyaient leurs effets diminués si on les injectait simultanément à de l'acide ascorbique.

Cette action anti-toxique de la vitamine, dont le mécanisme relèverait d'une activité réactionnelle un peu différente de celle d'oxydo-réduction (1), donne naissance à des dérivés dégradés (tels

que le diénol X) (66). Ceci explique pour une part les pertes en vitamine.

La sensibilité des glandes surrénales aux diverses toxines, intervient et leurs décharges importantes en hormone puisent également au fond commun de vitamine (52).

On a invoqué pour expliquer l'élimination urinaire, une atteinte spécifique des reins par certains virus (64).

Peut-être s'agit-il simplement, à la suite de la mobilisation d'acide ascorbique organique, d'une élévation du taux sanguin aux dépens des organes, et d'une élimination physiologique, le taux normal du sang étant dépassé (47).

L'hypovitaminose suit une progression généralement rigoureuse. Pour les hypovitaminoses médicamenteuses, Fro mmel et Beck proposent le schéma suivant :

1er stade pharmaco-dynamique :
Hypovitaminose des différents organes.
Hypervitaminose sanguine compensatrice.
Hypervitaminose des organes fortement irrigués : surrénales, reins, quelquefois rate.

2me stade : Si les expériences sont poursuivies, on arrive à une hypovitaminose générale.

Indications

Il était normal de chercher à compenser le déficit en Vitamine C pour prévenir et traiter les ac-

cidents de carence, pour prévenir et traiter certaines affections où la carence n'est que secondaire.

Le premier traitement en date fut certainement celui du scorbut (double carence toutefois (34), ses symptômes principaux d'adynamie et d'hémorragies multiples régressent à coup sûr (2).

Mais en dehors de toute idée de carence (nous avons vu qu'elle se créait), et par analogie, on traita différentes affections hémorragiques telles que le purpura hémorragique du chien (67), les entérites hémorragiques (2), les hémorragies d'origine hépatique (68), les glomérulonéphrites hémorragiques (70). Les résultats se sont révélés excellents. On prévient aussi les accidents caustiques, d'origine circulatoire, causés par les sulfamides. L'acide ascorbique pourtant diminuerait le taux de fibrinogène du cobaye carencé (71), et, additionné de métaux, se révèle anticoagulant (72). Il agirait donc plutôt ici par son influence sur la perméabilité des membranes comme par son pouvoir protecteur sur les capillaires (il inhibe l'acétylcholine et l'histamine (27).

Sur le sang encore, l'acide ascorbique protège de l'alcalose (74) (75), et en guérit les troubles chronaxiques ; associé à des extraits de foie, il augmente le nombre des érythrocytes, le taux de l'hémoglobine et du fer globulaire (76). Il ne serait toutefois pas indiqué dans le traitement des anémies secondaires (77). Il s'est montré par ailleurs, excellent dans le traitement de la méthémoglobinémie (78).

Son action sur l'histamine, sa liaison avec les surrénales dans le métabolisme de l'eau, devaient le faire employer dans les œdèmes (79). Il protège du choc anaphylactique (1), (8), (80), et fait mieux que le sucre dans le choc insulinique (1). Les symptômes allergiques (93) de l'eczéma et de l'urticaire, l'asthme évoluent favorablement sous son influence (81).

Son rôle dans l'équilibre et l'entretien des tissus (25), fut mis à l'épreuve dans différentes dystrophies : amyotrophies progressives (26) (32), certaines formes du rachitisme (56), (1), dystrophies dentaires et pyorrhée alvéolaire (85), (86), arthrite rhumatismale chronique (87). Le noma (73), la cyrrhose (83) et l'ulcère gastrique (89), lui doivent beaucoup.

Il se révèle freiner l'évolution d'une tumeur, en association avec du fer (90), et favoriser, plus ou moins, la cicatrisation des plaies (91), tout en calmant la douleur post-opératoire (59).

Si la dystrophie est irréversible, l'acide ascorbique garde tout au moins le contrôle de l'appétit s'il a perdu celui de l'assimilation (92). Ces constatations, et les résultats obtenus, le font employer dans les dyspepsies et les troubles intestinaux (1), (18).

Augmentant les réflexes presseurs (94), (13), contrôlant le métabolisme du glycogène, équilibrant le pH sanguin, l'acide ascorbique a été em-

ployé dans les fatigues printanières, certaines psycho-névroses, les myasténies (32). Chez un sujet normal, il supprime même les courbatures, pourtant physiologiques (29). Il augmente le tonus du colon chez le cobaye et on a pu montrer ses propriétés ocytociques (96).

Son action sur la tyrosinase le fait utiliser dans les mélanodermies telle la maladie d'Adisson (36).

On l'ordonne dans les insuffisances surrénales et dans les affections du cristallin qui, normalement, s'en montre assez riche.

Il déclanche le développement des follicules ovariens chez le cobaye (1), et le lapin (98).

Propriétés antitoxiques

L'action antitoxique de la Vitamine C semble bien démontrée.

In vitro, elle se montre antagoniste de la toxine diphtérique, la dose léthale est nettement augmentée (83), (98). Elle diminue in vitro le pouvoir hémolytique de la toxine staphylococcique (96). Elle protège la croissance des têtards dans un milieu sulfamidé (99), mais n'aurait pas d'effet sur la toxicité des sulfamides chez le cobaye. Elle retarde l'oxydation des arsénobenzènes, donc diminue leur toxicité (81). De nombreux produits administrés simultanément à la vitamine C perdent leur pouvoir toxique ; on cite : la tyrosine, le plomb, les arsénicaux, le benzène, différentes toxines microbiennes, les substances anaphylac-

tisantes (1). Elle neutralise même, sur le cobaye, le venin de cobra (100).

La Vitamine C a donc été employée dans diverses intoxications. Une cure commencée huit jours avant le traitement, terminée 10 jours après, réduit l'intolérance au salvarsan. Mais, expérimentalement tout au moins, elle en réduirait aussi l'effet thérapeutique (81), (101).

Associée au traitement habituel elle donne des résultats favorables dans les encéphalites psychiques azotémiques, son action y est très nette également sur les symptômes digestifs (102).

La schizophrénie est améliorée et la toxicité du liquide céphalo-rachidien diminue notablement (103).

Elle guérit l'hémoglobinurie paroxysmale, inhibant l'hémolysine de Landsteiner (104), (105).

L'intoxication diphtérique grave justifie l'emploi de la vitamine C par son efficacité sur l'hypotonie circulatoire (en association avec des extraits corticaux) (94). On connaît, d'autre part, l'antagonisme entre la vitamine C et la toxine, antagonisme qu'on avait expliqué par l'acidité de la vitamine ; mais en milieu indifférent, le sel de sodium a le même effet (98), (52), (106). En associant vitamine C et hormone surrénale, Bamberger abaisse la mortalité de 100 à 40 %. Werner, par l'administration de 500 mg. d'acide ascorbique par jour l'abaisse de 70 à 30 % (19). La vitamine C modifierait les caractères du toxoïde (for-

molé) (52), mais ne change pas les propriétés des antitoxines (98), (3).

La toxine tétanique n'est pas inactivée. Mais le contact préalable in vitro avec la vitamine C à doses moyennes retarde l'apparition des convulsions et prolonge l'évolution chez la souris. Par contre l'administration de Vitamine à l'animal précipite l'évolution et l'intoxication est plus sévère (52).

La Vitamine C augmente la tolérance à la tuberculine. Les réactions tuberculiniques sont diminuées chez le cobaye à des doses sûrement mortelles. Pour Lavagnoli (65), les réactions générales sont bien diminuées mais la cuti-réaction voit son intensité augmenter.

Le mécanisme d'action de la Vitamine C dans les intoxications est très mal connu. A côté de son pouvoir antitoxique direct, de ses relations avec les surrénales, elle agirait sur le système réticulo-endothélial. La moëlle en effet, est sidérée dans les intoxications graves, alors que les intoxications de gravité moyenne la trouvent réactionnelle (107), (108).

Propriétés anti-infectieuses

La Vitamine C régularise la leucopoïèse (109), (110) qui semble recevoir une impulsion à la suite d'administration d'acide ascorbique (111). Elle agit par l'intermédiaire de la sécrétion corticale d'une part, qui provoque une décharge leucocy-

taire dans la rate de lapin isolée (112) ; directement peut-être aussi (115), car le taux vitaminique important des globules blancs varie parallèlement au taux du sérum (113) et les cellules épithélioïdes dans la tuberculose accumulent la vitamine (34). En tout cas, la carence retarde l'apparition et diminue le nombre des macrophages dans les abcès staphylococciques du cobaye (114); et Markoff dans le typhus abdominal, augmente le nombre des réticulocytes par administration parentérale de 300 mg. d'acide ascorbique par jour (116).

D'autre part, l'acide ascorbique protège le potentiel d'oxydo-réduction du complément (1). Il favorise la réaction antigène anticorps (117), qui augmente l'utilisation (56). Malgré quelques opinions divergentes, dans les vaccinations contre le typhus exanthématique (118), avec le vaccin de Cox ou avec le bacille typhique, le titre agglutinatif s'est montré plus élevé et plus durable, sous l'influence d'acide ascorbique injecté la veille, le jour même et le lendemain de la vaccination à des sujets chez lesquels une carence vitaminique avait pu être exclue. Il jouerait également un rôle lors de la prémunition contre la tuberculose (119), (120), mais l'activité anti-bacillaire proprement dite serait nulle (121). Chez le lapin, le taux des anticorps sanguins se trouve 12 fois plus important par l'injection de 100 mg. d'acide ascorbique simultanément au sérum de cheval (34).

L'acide ascorbique enfin, tout en prévenant la maladie sérique (117), préside à l'agencement des fibres conjonctives néoformées (114). Les lésions

tuberculeuses évolueraient ainsi favorablement vers la fibrose (34), (122).

Si l'on ignore encore le mécanisme exact de l'activité anti-infectieuse de la Vitamine C (57), il n'en reste pas moins que les sujets carencés sont particulièrement sensibles aux infections dues au bacille tuberculeux, au pneumocoque, au staphylocoque, au streptocoque, au colibacille, au charbon, au pyocyanique (22).

Si différents virus, injectés simultanément à de l'acide ascorbique (1), perdent leur pouvoir infectieux, in vitro déjà il n'est pas sans action sur les agents de l'infection.

Il stimule généralement la croissance bactérienne (124), allant même jusqu'à neutraliser la bactériostase due aux sulfamides. Carvalho et Vidal (125) pourtant, sur les cultures en milieux liquides de bacilles de Koch, n'ont pu montrer à la longue aucune action en plus ou en moins.

Son rôle anaérobisant (126) lui fait, seule parmi les vitamines, diminuer le potentiel d'oxydoréduction du bacille diphtérique (127) qui perd rapidement son pouvoir infectieux (98).

Agit-elle par son acidité à fortes doses comme on l'a montré sur treponema pallidum (128), ou par libération d'eau oxygénée (129) ? Sans doute d'une façon plus subtile. P. Giroud a mis en évidence à ce sujet les variations du pouvoir infectant du virus historique Tunis Rabta. Ce virus

se montre sensible aux changements de taux d'acide ascorbique pourtant si faibles chez la souris, et, perdant ainsi son pouvoir infectant pour le cobaye, continue néanmoins à le prémunir (15).

Employée déjà à titre prophylactique pour augmenter les défenses organiques aux diverses infections, la Vitamine C a été utilisée seule comme antiinfectieux proprement dit. Voici sur quelques affections ce que l'on peut retenir de son emploi.

Des résultats intéressants dans le traitement de l'acné juvénile ont été obtenus (130). Mais c'est Comar (131), qui insiste sur ses propriétés antiinfectieuses puissantes, son effet rapide et son inocuité. Il traite chez l'homme les infections locales à agent banal telles que : plaies suppurées, phlegmons, furoncles. A la dose de 8 g. par jour per os, il note la disparition des symptômes fonctionnels en 12 à 15 h., la régression ou la disparition des symptômes physiques et généraux en 20 à 30 heures. Il ne remarque aucun trouble à la cessation du traitement et la guérison progressive et rapide n'est généralement pas suivie de récidive. L'action du médicament ne s'épuise pas sur une affection et l'augmentation d'une posologie insuffisante voit tout à coup les effets se produire.

A son tour, Dujardin (132), sur des cas très divers et à la dose moyenne de 10 g. par jour fractionnée en 2 ou 3 prises, conclut que : donnant de très bons résultats dans les infections et sup-

purations relevant de la pathologie externe (staphylococcies, conjonctivites, infections puerpérales purulentes), l'acide ascorbique se montre nettement insuffisant dans les affections générales.

L'acide ascorbique diminue la durée des amygdalites (133) et du coryza (134), et Goy (135) l'a employé à la dose de 100 mg. par jour dans l'angine infectieuse du chat ; il diminua sensiblement de moitié la durée de l'inappétence due à la sensibilité pharyngée.

Le rhumatisme aigu voit son évolution écourtée (133), la carence en vitamine C jointe à une infection streptococcique jouerait d'ailleurs un rôle dans la génèse de cette affection (136) (reproduite ainsi expérimentalement chez le cobaye) (137), mais d'autres auteurs, quant à la vitamine, inversent le rapport de cause à effet.

Les essais de Charpy (138) dans le traitement de la blennorragie masculine aiguë, affection spécifique et surtout non spontanément résolutive, éclairent singulièrement la question. La Vitamine C se révéla, aux doses de 6 à 12 g. par jour pendant au moins cinq jours, un excellent adjuvant, associée à des quantités de Thiazomide insuffisantes par elles-mêmes.

D'autre part, l'association Vitamine A, Vitamine C, à hautes doses, fut tentée comme unique traitement. Ces deux vitamines isolées, bien que d'action franchement favorable, ne donnèrent qu'exceptionnellement un résultat décisif. Par contre, leur association aux doses suivantes :

Vitamine A :

1.200.000 UI per os le 1er jour ;
600.000 UI chacun des 4 jours suivants.

Vitamine C :

10 à 16 g. par jour dont 4 g. en 4 injections intraveineuses de 1 g. et le reste per os.

permit sur huit cas traités, de noter :

Cinq guérisons, 1 récidive tardive, 1 récidive rapide, 1 échec.

CHARPY, d'autre part, signale la valeur décisive de cette association dans certaines uréthrites et métrites non gonococciques.

La Vitamine C augmente les lésions lépreuses du rat sans influer sur la généralisation de la maladie (139).

Aux doses décroissantes de 0 g. 350 le premier jour à 0 g. 025 le 10me jour, la Vitamine C écourte considérablement la durée de la coqueluche et, à partir du huitième jour, le tableau clinique est franchement bénin (140).

La poliomyélite expérimentale du singe est influencée très favorablement par des doses relativement faibles de vitamine (injections quotidiennes de 5 à 100 mg. pendant 15 jours, dès l'incubation).

Sur 181 sujets traités par la vitamine C naturelle, 58 survivent sans paralysie.

Sur 101 sujets traités par la vitamine synthétique, on en compte 11.

Pour les témoins, le chiffre n'est que de 55,1 pour 100 (141).

On a remarqué que pour les animaux paralysés le taux de vitamine était sensiblement égal à celui des sujets non inoculés mais ayant subi la même préparation vitaminique. Pour les sujets non paralysés le taux est nettement plus élevé au début de leur survie. Le succès du traitement serait lié au degré d'utilisation de la vitamine par l'organisme (61).

Les auteurs allemands en particulier se sont intéressés au traitement des inflammations du poumon.

— Expérimentalement, l'infection du lapin avec le pneumocoque humain type II est influencée favorablement (117). En clinique, la durée globale de la pneumonie est écourtée (133), et elle suit un cours favorable (56).

— Les malades sont traités par 400 ou 500 mg. d'acide ascorbique en intramusculaire jusqu'à la chute de l'hyperthermie, qui arrive plus rapidement (19), puis avec trois prises de 100 mg. per os jusqu'à la fin de la maladie (56), ou par 200 ou 500 mg. en sous-cutanée pendant 5 à 8 jours (57). Ils voient leur bilan vitaminique devenir positif le deuxième ou le troisième jour au moins, quel-

quefois, sous toute réserve, après la première ou la deuxième injection.

L'apparition de l'acide ascorbique dans les urines correspond le plus souvent à la chute de la température, souvent brutale, quelquefois progressive (56). Au début, la courbe thermique peut encore remonter le soir, mais la rémission matinale peut survenir précocement dès le premier jour. Au bout de cinq jours, la température doit être redevenue normale (57). A la chute de la courbe correspond une amélioration de l'état général (56) et les signes fonctionnels sont bien diminués (57), (58).

La convalescence est beaucoup plus rapide (58). Dans la bronchopneumonie, la durée d'expectoration postérieure à la défervescence thermique, de 2 à 5 semaines, tombe à 2 à 8 jours (57).

Le succès est encore plus net à titre prophylactique et Vogl ne signale aucun échec.

Ce traitement prévient enfin les complications de pneumonie chronique et de carnisation (57) ; sur 16 cas, Vogl n'a relevé ni empyème ni complication d'aucune sorte (56).

Ces quelques données nous permettent de conclure à l'action intéressante de la Vitamine C comme anti-infectieux. Les doses doivent être suffisantes, en rien comparables à celles du traitement de carence. (La médication sera donc d'un coût relativement élevé pour notre médecine). Ce

que nous savons de l'élimination nous engage au fractionnement des doses. On évitera enfin la voie orale, principalement lors de perturbations digestives car l'absorption intestinale de la vitamine est sujette à de grandes variations (116).

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS ET COMMENTAIRE

OBSERVATIONS :

Recueillies dans le service de clinique médicale (Professeur DARRASPEN) *de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Année* 1949.

Nous avons employé la Vitamine C sous les formes suivantes :

Vitascorbol : Ampoules injectables de 2 cc. dosées à 0 g. 10. Soit 0 g. 05 par cc.

Frubiose 100 : Ampoules buvables contenant chacune 0 g. 10 de Vitamine C sous forme de complexes pectiques s'éliminant plus lentement.

Par voie buccale, la Vitamine C sera donnée aux animaux en nature ou en dissolution dans un peu d'eau ; elle fait en effet cailler le lait.

OBSERVATION N° 1

Chat noir, 2 ans 1/2, présentant de l'inappétence et un ptyalisme important. La température rectale est de 38° 5. Les yeux sont larmoyants, on note un léger jetage séreux

et les poils de la face sont souillés. La toux provoquée est émétisante et les ganglions pharyngiens sont réactionnels des deux côtés.

Le diagnostic de pharyngite aiguë est facile à porter, avec coexistence d'un léger coryza.

Nous injectons sous la peau :

Vitascorbol : 4 cc., et instituons le traitement suivant :

Vitascorbol : 4 comprimés par jour. Révulsion à la teinture d'iode sous la gorge avec enveloppement chaud consécutif. - Fumigations. - Aliments fluides.

L'animal est revu quinze jours après en excellente santé. La révulsion n'a pas été faite et on n'a procédé qu'à deux fumigations. L'administration des comprimés a été continuée pendant 10 jours mais l'amélioration a été très rapide.

OBSERVATION N° 2

Chien épagneul, blanc et noir, 6 mois.

L'animal nous est amené parce qu'il tousse. La température est de 39° 4. Réaction ganglionnaire unilatérale dans la région du pharynx.

Diagnostic : pharyngite aiguë.

Nous injectons 20 cc. de Vitascorbol. L'animal prendra 8 comprimés de Vitascorbol par jour, on lui badigeonnera le fond de la gorge avec un collutoire au bleu de méthylène, on procèdera à la révulsion habituelle.

Nous ordonnons en outre un sirop calmant.

L'animal est revu au bout de 20 jours, il est en parfaite santé. Les comprimés n'ont été donnés que les deux premiers jours. Les frictions à la teinture d'iode ont été faites pendant huit jours, une fois par jour. Le sirop a été administré pendant huit jours également. Les badigeonnages ont été abandonnés le deuxième jour du traite-

ment. L'amélioration aurait été sensible le troisième jour. L'animal paraissait guéri le quatrième.

OBSERVATION N° 3

Chien courant noir et blanc, 10 mois.

La toux est fréquente et émétisante.

Réaction ganglionnaire bilatérale.

C'est une pharyngite aiguë.

Nous injectons 10 cc. de Vitascorbol et prescrivons 6 comprimés par jour.

L'animal revu 22 jours après a encore un ganglion réactionnel à droite. La toux est facile à provoquer. Les comprimés avaient été supprimés au bout de quatre jours, l'animal paraissant guéri.

OBSERVATION N° 4

Braque, 14 mois.

L'animal tousse fréquemment la nuit, le matin, quand il tire sur sa laisse.

La température est de 38° 2. Le larynx et la trachée se révèlent sensibles.

Nous concluons à une trachéite.

30 cc. de Vitascorbol seront injectés.

Nous ordonnons :

Vitascorbol : huit comprimés par jour. - Frubiose : 100 : une ampoule par jour.

Le chien revu au bout de 11 jours ne tousse plus depuis plusieurs jours déjà.

OBSERVATION N° 5

Chien Berger allemand, 3 mois.

Température 39° 6. La toux est fréquente et répétée. Les organes de Meyer sont rouges et on aperçoit dans le

fond de la gorge de nombreux néo-vaisseaux.

C'est une angine. L'animal est hospitalisé sur la demande de son propriétaire.

Le matin, on lui injecte 20 cc. de Vitascorbol et on lui fait prendre trois comprimés. Le soir on lui donne quatre comprimés.

Le lendemain, la température est de 39° 2. On injecte 10 cc. de Vitascorbol et il prend quatre comprimés dans la journée. On lui fait une révulsion à la teinture d'iode sous la gorge.

Le jour suivant, la température est de 38° 8. On injecte 10 cc. de Vitascorbol. Mais on diagnostique une bronchopneumonie et l'animal sera traité à la pénicilline.

OBSERVATION N° 6

Chienne Loulou, 1 an 1/2.

Température 40°. Les cryptes amygdaliennes sont enflammées, la trachée est sensible, la toux est faible et répétée.

On diagnostique une inflammation du pharynx et de la trachée.

L'animal reçoit 20 cc. de Vitascorbol et doit prendre six comprimés par jour, espacés dans la journée. Il absorbera en outre six comprimés de thiazomide par jour. On lui fera une révulsion à la teinture d'iode sous la gorge et il prendra des fumigations. On lui instillera en outre des gouttes de Néophargol.

L'animal est revu trois jours après. Son état semble stationnaire. La température a diminué toutefois, elle est de 38° 7. De la conjonctivite est apparue.

Le propriétaire n'a donné ni les fumigations, ni les instillations. Nous lui proposons des badigeonnages avec un collutoire au bleu de méthylène. Les sulfamides sont supprimés mais on continuera à faire prendre les comprimés

de Vitascorbol. Une injection de 15 cc. de Vitascorbol est faite à la clinique.

On traite par ailleurs la conjonctivite.

Ramené le septième jour pour la conjonctivite, l'animal est examiné. Température 39°. Le pharynx est légèrement sensible et l'on peut provoquer la toux. Le Vitascorbol étant épuisé, nous ne le renouvelons pas.

Revu le 15me jour, l'animal nous apparaît complètement guéri quant à son affection des premières voies respiratoires.

OBSERVATION N° 7

Chienne commune, 5 mois.

Température 39° 9. Sensibilité pharyngée marquée. Toux émétisante, pas de réaction ganglionnaire. Un autre chien, appartenant au même propriétaire, vient de faire la forme respiratoire de la maladie de Carré.

Nous injectons 30 cc. de Vitascorbol et l'animal absorbera deux ampoules de Frubiose 100 par jour ; on lui fera une révulsion sous la gorge.

L'animal nous est ramené au bout de deux jours, la température est de 40° 1. Outre l'angine, il fait maintenant de la bronchite. Nous l'abandonnons, il sera traité à l'aspergilline.

OBSERVATION N° 8

Chien loulou, 13 mois. Température 39° 8.

L'animal fait une angine.

Nous lui injectons 30 cc. de Vitascorbol. Une révulsion à la teinture d'iode est conseillée trois jours de suite ainsi que des badigeonnages au bleu de méthylène. On fera prendre deux ampoules de Frubiose 100 par jour.

Revu le 4me jour, l'animal n'a plus de ganglion réactionnel et tousse moins.

OBSERVATION N° 9

Chat, 3 ans. Température 39° 8.

L'animal est en anorexie complète. Nous diagnostiquons une angine et ordonnons :

Frictions à la teinture d'iode. - Collutoire au bleu de méthylène. - Vitascorbol : 4 comprimés par jour. - Septazine : 4 comprimés par jour.

Nous injectons 20 cc. de Vitascorbol à la clinique.

Le 4me jour du traitement, l'animal nous est présenté comme guéri, par son propriétaire. Il apparaît de fait, complètement rétabli.

OBSERVATION N° 10

Chienne épagneul breton, 7 mois.

Toussant la nuit et présentant de l'inappétence. Température 39° 5. La toux est émétisante et on note une réaction ganglionnaire bilatérale fort importante.

20 cc. de Vitascorbol sont injectés sous la peau. Pendant deux jours, on procèdera à une friction de teinture d'iode sous la gorge et à des badigeonnages au bleu de méthylène. Pour la nuit, nous formulons un sirop calmant.

Le surlendemain, l'animal mange de bon appétit et ne tousse plus.

OBSERVATION N° 11

Chienne loulou, 6 mois. Ne mangeant plus et toussant beaucoup.

La température est de 39°. La toux est émétisante. C'est une laryngite.

Nous instituons le traitement suivant :

Frictions de teinture d'iode. - Badigeonnages au bleu de

méthylène. - Frubiose 100 : 2 ampoules par jour. - Sirop calmant.

L'animal reçoit 20 cc. de Vitascorbol.

Nous le revoyons six jours après. Les badigeonnages n'ont pas été faits et la chienne n'a pas voulu prendre son sirop. Néanmoins, la toux a cessé le 3me jour et la déglutition est facile.

OBSERVATION N° 12

Chien terrier, 4 mois, en traitement pour myoclonies.

Température 38° 6, toux émétisante, réaction ganglionnaire bilatérale.

Nous injectons 20 cc. de Vitascorbol et ordonnons du Frubiose 100 à la dose de deux ampoules par jour pendant deux jours, puis une ampoule. On fera des frictions à la teinture d'iode.

Revu le cinquième jour. L'animal est guéri depuis la veille.

OBSERVATION N° 13

Chienne griffon. 2 ans 1/2, vient pour inappétence ; a déjà fait une congestion pulmonaire à l'âge de un an.

Température de 39° 3. Jetage séreux. Toux émétisante. Légère réaction ganglionnaire. Stomatite.

Nous proposons le traitement suivant :

Frictions de teinture d'iode : une par jour. - Badigeonnage au bleu de méthylène : un par jour. - Frubiose 100 : deux ampoules par jour pendant deux jours, ensuite une.

Le sixième jour, l'animal est hospitalisé pour bronchite. Un autre traitement est institué.

OBSERVATION N° 14

Chatte, 6 mois. Température 38° 3.

Le pharynx est sensible, la toux émétisante. Un léger jetage séreux nous fait nous renseigner. Un autre chat est mort du coryza voici un mois dans la même maison.

Nous injectons 10 cc. de Vitascorbol et ordonnons :

Laroscorbine Roche : 4 comprimés par jour. - Frictions de teinture d'iode. - Fumigations.

L'animal meurt du coryza le quatrième jour.

OBSERVATION N° 15

Chienne setter irlandais, 18 mois. Nous reconnaissons une laryngotrachéite. Tousse beaucoup.

On procède à une injection de 20 cc. de Vitascorbol. L'animal prendra 2 ampoules de Frubiose 100 par jour et du sirop expectorant et calmant. Des frictions et des badigeonnages seront faits.

Amélioration notable dès le lendemain soir, quoique la chienne « n'ait pas voulu prendre son sirop ».

OBSERVATION N° 16

Chat, 1 an. Température 38° 2.

Angine d'origine vraisemblablement traumatique.

Injection de 10 cc. de Vitascorbol. - Vitascorbol : six comprimés par jour. - Badigeonnages. - Révulsion sous la gorge.

La toux est calmée le troisième jour, mais l'animal ne recouvrera l'appétit qu'au bout de six jours.

OBSERVATION N° 17

Chatte tricolore, 2 ans ; en anorexie depuis quatre jours. Température 38° 6. Tous émétisante. Le fond de la gorge est rosé.

Nous ordonnons :

Vitascorbol : 5 comprimés par jour. - Frictions de teinture d'iode.

La toux diminue le deuxième jour puis disparaît. Le propriétaire n'a fait que deux révulsions et la chatte n'a absorbé que 10 comprimés.

OBSERVATION N° 18

Chien courant, 5 ans.

Température 39° 9. Angine et trachéite.

Nous injectons 30 cc. de Vitascorbol et instituons le traitement suivant :

Frubiose 100 : 2 ampoules par jour pendant 2 jours, puis une. - Frictions à la teinture d'iode. - Badigeonnages au bleu de méthylène.

Le quatrième jour, les ganglions sont encore légèrement réactionnels mais l'animal ne tousse plus.

OBSERVATION N° 19

Chien commun blanc et orange, 10 mois.

Température 38° 9. L'animal fait de la gingivite, de l'angine et une légère conjonctivite.

Traitement : Frictions à la teinture d'iode. - Badigeonnages. - Frubiose 100 : 2 ampoules par jour pendant deux jours, puis une.

La guérison survient au bout de deux jours ; fait curieux, il subsiste une légère inflammation de la muqueuse gingivale.

OBSERVATION N° 20

Chien épagneul, 11 mois.

Température 39° 5 ; réaction ganglionnaire, néo-vaisseaux. C'est une pharyngite. Nous injectons 30 cc. de Vitascorbol et ordonnons :

Frubiose 100 : 3 ampoules par jour. - Frictions à la teinture d'iode. - Collutoire au bleu de méthylène.

L'amélioration et la guérison sont rapides. L'animal nous revient toutefois au bout de 13 jours atteint de bronchite.

OBSERVATION N° 21

Chatte tricolore, 4 ans.

Température 39° 9. Pharyngite avec ptyalisme et toux émétisante.

Traitement : Frubiose 100 : 2 ampoules par jour. - Révulsions à la teinture d'iode.

En raison du caractère de l'animal, une seule friction sera faite, mais le Frubiose est absorbé volontiers.

La guérison est complète le troisième jour.

OBSERVATION N° 22

Chien caniche, 3 mois. Tousse la nuit. Température 39° 4. Angine.

Nous injectons 20 cc. de Vitascorbol et ordonnons :

Frubiose 100 : 2 ampoules le premier jour, puis une ampoule les jours suivants. - Collutoire au bleu de méthylène. - Frictions de teinture d'iode. - Sirop expectorant et calmant.

Les badigeonnages ne sont pas faits. Le sirop est utilisé les deux premiers jours seulement. Le troisième jour, l'animal ne tousse plus.

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS :

Sur ces vingt-deux observations, volontairement limitées aux affections des premières voies respiratoires, nous avons :

Seize succès, deux améliorations, quatre échecs.

Des échecs nous éliminerons les observations 7 et 14 comme faisant intervenir des virus spécifiques. Des succès, nous écarterons les observations acquises en association avec les sulfamides : 9 et 16 (du moins au début du traitement). Parmi les quatorze succès restant, nous remarquerons deux récidives, tardives il est vrai : 3 - 20.

Considérons donc quatorze succès, deux améliorations : 8 et 18, deux échecs : 5 et 13. Les échecs sont dûs à des complications bronchiques. Les améliorations sont nettes. Les succès sont caractérisés par la disparition rapide d'un ou de tous les symptômes ; rapidité que l'on obtient plus rarement par les soins locaux habituels.

Les avantages de cette thérapeutique dans les infections banales des premières voies respiratoires sont les suivants :

— diminution de la durée de l'évolution, donc de la dysphagie qui, limitant l'alimentation du malade, contribue à l'affaiblissement des défenses.

— remplacement des soins locaux que les propriétaires ont trop souvent tendance à négliger et que d'ailleurs les animaux acceptent quelquefois difficilement.

La Vitamine C, malheureusement, n'a pas l'air de protéger contre les complications bronchiques, ni d'influencer les virus spécifiques du coryza des chats et de la maladie de Carré.

CONCLUSION GENERALE

L'emploi de l'acide ascorbique si intéressant dans les intoxications, se montre plein de promesses dans les maladies infectieuses, notamment des premières voies respiratoires : nous l'avons utilisé aux doses de 0 g. 10 à 0 g. 40 par jour per os ; plus une injection sous-cutanée le premier jour de 0 g. 50 à 1 g. 50.

S'il se révèle parfois insuffisant, il reste toujours un excellent médicament d'appoint. Ne savons-nous pas qu'un médicament administré à des doses massives ou prolongées diminue le taux en Vitamines C de l'organisme. Or chez le carencé, plus vulnérable aux toxiques, le médicament perd baucoup de sa valeur (47). A côté même de son emploi comme antiinfectieux, l'acide ascorbique trouve là son utilisation.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur,*

DARRASPEN.

Vu, le Directeur de l'Ecole Vétérinaire

P. PONS.

Vu, le Président de Thèse :

MOREL.

Vu, le Doyen :

LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer,

Toulouse, le 20 Décembre 1949,

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur,

Le Doyen délégué :

LEFEBVRE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rosenberg (H. R.). — Chemistry and physiol. of the Vitamins. *Interscience publishers Inc.*, New-York, 1945.

2. Goudable (P.). — *Thèse doct. Vétér. Toulouse*, 1949.

3. Philippe (M.) et Harde (E.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, T. 121, V. 1, p. 940.

4. Giroud (A.), Santa (N.), Martinet (M.). — *Ann. d'endocrinologie*, 25 mai 1940, T. 1, N° 5.

5. Henkes (H. E.). — *Thèse doct. Méd.*, Utrecht, juin, 1942.

6. Lecat (P.). — *C. R. Acad. Sc. Fr.*, 10 mars 1947, T. 224, 751.

7. Mouriquand (G.), Tête (H.), Viennois (P.). — *Presse Médicale*, 1940, p. 552, N° 49-50.

8. Giroud (P. et A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, p. 537.

9. Chelle (P. L.). — *Revue Vétér. et jour. de médec. et de zootechnie*, août 1936, T. 88, p. 425.

10. Giroud (A.) et Leblond (C. P.). — *Presse Médicale*, 6 juillet 1935, p. 1085.

11. Ray (S. N.), Ran (K. G.). — *J. Dairy. Res.*, mai 1941, 12, 109.

12. Mouriquand (G.), Dauvergne (M.), Edel (V.), Achard (C.). — *C. R. Acad. Sc.*, 27 déc. 1939, T. 209, p. 1023.

13. Ungar (G. et A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 19 février 1938, T. 127, p. 666.

14. Szent-Gyorgyi (A.). — *Presse Médicale* 1938, p. 995.

15. Giroud (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 123, p. 862.

16. Mouriquand (G.), Sédaillan (P.), Cœur (A.). — *Presse Médicale* 1935, p. 2113.

17. Bénard (H.), Merklen (F. P.), Péquignot (H.). — *Paris Médical*, 30 avril 1943, T. 125, p. 111.

18. Hernando (T.). — *C. R. Soc. Thérapeutique* 12 octobre 1938, p. 27.

19. Mentzer. — *C. R. Soc. Thérapeut.*, 14 décembre 1938, p. 190 et réponse de R. Lecoq.

20. Leslie (L.), Kay (M. D.). — *The amer. J. of digest. dis.*, vol. 10, N° 3, march. 1943.

21. Begssonoff (N.). — *Bull. Soc. chimie biol.*, oct.-déc. 1946, 28, 740.

22. Mouriquand (G.). — *Bull. Acad. Méd.*, nov. 1932, T. 108, p. 1241.

23. Joyet-Lavergne (P.). — *C. R. Acad. Sc.*, 23 mars 1942, T. 214, p. 685.

24. Caujolle, Delas, Vésia. — Mars 1941.
Caujolle, Delas, Chiron. — Févr. 1941, *C. R. Méd. chirurg. et pharm. Toulouse.*

25. Marie (R.). — *Revue de Stomatologie*, T. 42, N°s 11-12, Nov.-Déc. 1941, p. 367.

26. Yoshito Hirita et Kagno Suguki. — *Klinische Wochenschrift*, T. 16, N° 29, 17 juillet 1937, p. 1019.

27. Lecoq (R.), Chauchard (P.), Mazoue (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 13 nov. 1948, T. 142, p. 1343.

28. Beyer (K. H.). — *J. pharmacol. exp. thérap.*, oct. 1942, 76, 149.

29. Pêcher (Y.). — *Presse Médicale*, 18 novembre 1944, p. 272.

30. Murray (H.), Morgan (A. F.). — *J. Biol. Chem.*, mai 1946, 483, 401.

31. Giroud (A.). — *Expérientia*, Vol. 1, 8, 239, 15 novembre 1945.

32. Giroud (A.) et Ratsimamanga (A. R.). — *Presse Mécale*, 1er-4 mai 1940, p. 449.

33. Giroud (A.) et Ratsimamanga (A. R.), Chalopin (H.). — *Soc. de Biol.*, 14 juin 1941, T. 135, p. 839.

34. Bretey (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, janv.-juin 1941, 66, 453.

35. Tislowitz (R.). — *Bull. Acad. Polonaise Sc. et Lettres*, N° 5, mai 1935.

36. Jaroslav, Pojer. — *Scheizerische Mediz. Wochen.*, T. 69, N° 39, 30 sept. 1939, p. 872.

37. Henkel (G.). — *Münschener Mediz. Wochen.*, T. 83, N° 48, 27 novembre 1936, p. 1970.

38. Eitel (H.). — *Zeitschrift für Vitaminsforschung*, T. 7, N° 1, janvier 1938, p. 45.

39. Lecoq (R.), Chauchard (P.), Mazoue (H.). — *C. R. Acad. Sc. Fr.*, 224, 15, p. 1123, 1947.

40. Giroud (A.). — *Bull. Acad. Méd.* 8 avril 1941, T. 124, N°s 13-14, p. 408.

41. Giroud, Ratsimamanga, Rabinowicz, Hartman. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 121, 739.

42. Sayers (G.), Sayers (M. A.), Tsan Ying Liang, Long (L. N. H.). — *Endocrinology*, août 1945, 37-96.

43. Eitel (H.), Truck (W.). — *Archiv. für klinische chirurgie*, octobre 1937, T. 190.

44. Poumeau-Delille (G.). — *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 7-8 novembre 1941.

45. Jousson (G.), Obel (A. L.), Sjoberg (K.). — *Meddelander fraü Veterinärhögskolon*, Stockholm, 1942, p. 320.

46. Lesbouries et Charton. — *Recueil Méd. Vét. Alfort,* mai 1948, T. 124, p. 203.

47. Frommel (E.) et Beck (I. T.). — *Annales de la nutrition et de l'alimentation,* 1947, Vol. 1, N° 4, p. 425.

48. Frommel, Piquet (J.), Guenod (C. L.), Louffi (M.). — *Helv. physiol. pharmacol. acta,* 1945, V. 3, N° 3, 399.

49. Frommel (E.), Piquet (J.), Guenod (C. L.), Loufti (M.). — *Helv. physiol. pharmacol. acta,* 1945, Vol. 3, N° 4, p. 425.

50. Abt (Af.), Hardy (L. M.), Farmer (C. J.), Mask (J. D.) — *Amer. J. Dis. childr.,* sept. 1942, 64, 426.

51. Mouriquand (G.), Sedallian (P.), Cœur (A.). — *C. R. Soc. Biol.* 1936, 123, p. 1146.

52. Schulze (E.) et Hecht (U.). — *Klinische Wochen.,* T. 16, N° 42, 16 oct. 1937, p. 1640.

53. Chaptal (J.) et Biscaye (A.). — *Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen,* mars 1944.

54. Allner (E.). — *Münschner Krebsbekämpf,* juillet-août 1944, 12, 77.

55. Lithander (A.). — *Acta. Méd. Scand. Suppl.* 1945, 1, N° 100.

56. Bohnholtzer. (E.). — *Deutsch. Klin. Wochen,* 1937, 26, p. 1001.

57. Vogl (A.). — *Münsch. Mediz. Wochen.,* p. 1569, T. 84, N° 40, octobre 1937.

58. Gauder (J.), Niederberger (W.). — *Münsch. Mediz. Wochen,* 18 déc. 1936, T. 83, N° 51, 2074.

59. Baer (M.). — *Annales d'oto-laryngologie,* juillet 1939, N° 7, p. 647.

60. Abrasy (A.) et Leslie. J. Harris. — *The Lancet,* 24 juillet 1937, N° 5, 943, p. 181.

61. Jungeblut (C. W.) et Feiner (R.). — *The Journal of exptl. Medicine* (Baltimore), T. 66, N° 4, oct. 1937, p. 479.

62. Leslie J. Harris, Passmore (R.), Pagel (W.). — *The Lancet* N° 5943, 24 juillet 1937, p. 183.

63. Lauber (H. J.), Bersin (T.), Nafziger (H.). — *Klinische Wochen.*, T. 16, N° 37, 11 sept. 1937, 1274.

64. Di Lullo (G.). — *La Riforma Médica*, T. 53, N° 20, 15 mai 1937, p. 711.

65. Lavagnoli (A.). — *Attualita medica*, T. 4, N°s 3-4, mars-avril 1940, p. 45.

66. Rohmer (P.), Bessonov (M.), Sacrez (R. S.), Leroux (H.). — *Arch. Fr. de pédiatr.*, T. 3, N° 3, 1946, p. 220.

67. Rollinger (J.). — *Thèse Doct. Vétér. Toulouse*, 1944.

68. Gonzalez Galvan (J.). — *Revista Medica latino americana*, An. 25, N° 294, mars 1940, p. 645.

70. Angelini (L.). — *La pediatria*, Vol. 47, N° 9, sept. 1939, p. 762.

71. Frommel (E.), Herschberg (A. D.), Piquet (J.). — *Helv. Physiol. pharmacol. acta* 1943, 1, N° 2, p. 229.

72. Arloing (F.), Morel (A.), Josserand (A.). — *C. R. Soc. Biol.* 1936, T. 121, 39, 1479.

73. Bouillat et Ramiandrasoa (A.). — *Soc. de Pathol. exotique*, 13 mars 1940.

74. Lecoq (R.), Chauchard (P.), Mazoue (M.). — *Bull. Soc. Chimie Biol.* 1945, T. 27, p. 364.

75. Lecoq (R.). — *J. Physiol. Fr.*, 1948, 40, N° 1, 229.

76. Stoia (J.), Stanciulescq (P.). — *Romania medicala*, 1er mars 1938, p. 67.

77. Grigold (M. N.). — *Acad. Méd. Roumaine*, 2 déc. 36.

78. Carnick (M.), Bumstead (J. M.), Welt (L. G.). — *Arch. of intern. medic,* T. 78, N° 3, sept. 1946, p. 296.

79. Bariety (M.), Kohler (D.). — *C. R. Soc. Biol.,* 22 mai 1948, 142. p. 613.

80. Giroud (A. et P.), Ratsimamanga (R.), Rabinowicz (M.). — *C. R. Soc. Biol.* 1936, 123, p. 1146.

81. Dainow (I.). — *Presse Médicale* 1937, p. 1670.

83. Polonyi. — *Wiener mediz. Wochen.* T. 85, N° 25, 15 juin 1935, p. 685.

85. Kalnins (W.). — *Klin. Wochen.,* T. 16, N° 3, 1937, p. 93.

86. Penk (S.). — *Thèse doct. Méd. Paris,* 1946.

87. Bradford (E. A. M.). — *Ann. rhumatic dis. G. B.,* 4 déc. 1944, 43.

88. Henkel (G.). — *Münschener Mediz. Wochen,* T. 83, N° 48, 27 nov. 1936, p. 1970.

89. Field (H.), Robinson (W. D.), Melnick (D.). — *Ann. Intern. Médic.,* oct. 1940, 14, 588.

90. Darrou. — *Cahiers de Méd. Vétér.,* 1937, p. 202.

91. Bourne (G. H.). — *The Lancet,* 243, 5 déc. 1943, 661.

92. Mouriquand (G.), Achard (C.). — *C. R. Acad. Sc.,* 10 juin 1940, T. 210, p. 796.

93. Ruskin (S. L.). — *Amer. J. Digest. Dis.,* 12 - sept. 45, 281.

94. Bernhardt (H.). — *Deutsche Mediz. Wochen.,* T. 62, N° 28, 20 juillet 1936, p. 1123.

96. Vercelloti. — *Thèse doct. Vét. Toulouse,* 1946.

97. Chamorro. — *C. R. Soc. Biol.,* juillet 1946, 140, 498.

98. Schmidt. — *Deutsche Mediz Wochen.* 1937, N° 26, p. 1003.

99. Frommel (E.), Herschberg (A. D.), Piquet (J.). — *Arch. Sc. phys. Nat.*, sept. 1943, 25, 251.

100. Nitzesco (I.), Argelesco, Tinus. — *Acad. Médecine Roumanie*, 6 avril 1938.

101. Millian (G.). — *Paris Médical* 1942, T. 124, p. 8.

102. Merland (A.) et Ollivier (H.). — *Gazette des Hôp.*, T. 112, N° 39, 17 mai 1939, p. 689.

103. Lucksch (F.). — *Wiener Mediz. Wochen.*, T. 53, N° 49, 6 déc. 1940, p. 1009.

104. Sartory (A.), Meyer (J.). — *Acad. Sc.*, 25 février 40, p. 349.

105. Armentano (L.), Bentsath (A.). — *Klin. Wochen.*, T. 15, N° 44, 31 oct. 1936, p. 1594.

106. Woldrich (A.), Lorenz (W.). — *Wiener Mediz. Wochen*, juin 1932, p. 425 et 893, 1942.

107. Szirmai (F.). — *Orvosi hetilap.*, T. 83, N° 43, 28 oct. 1939, p. 953.

108. Giannico (O.), Marraza (P.). — *Fisiol. med. Ital.*, nov.-déc. 1947, 15, 577.

109. Hernando. — *Congrès union thérap. internationale Paris*, 18 mars 1940.

110. Tomaszewski (V.). — *Nowing Lekarski*, T. 49, fasc. 20, 15 oct. 1937, p. 621.

111. Sporl (H. J.), Pongratz (R.). — *Klinische Wochen.* T. 15, N° 45, 7 nov. 1938, p. 1639.

112. Hechter (L.). — *Endocrinology*, avril 1948, 42, 285.

113. Lowry (O. H.), Bessey (O. A.), Brock (M. J.), Lopez (J. A.). — *J. Biol. chem.*, nov. 1946, 166, 111.

114. Meyer (E.), Meyer (M. B.). — *Bull. John Hopkins H.*, février 1934, 74, 38.

115. Nungester (W. J.), Ames (A. M.). — *J. infect. dis.* 1948, T. 83, 50.

116. Markoff (W.). — *Deutsche Mediz. Wochen.*, 22 janv. 1937, T. 63, N° 4, p. 131.

117. Diehl (F.). — *Klinische Wochen.* 1939, 18, 956.

118. Biro (L.). — *Schweizer. Z. für Path. und bakt.*, 1944, 7, N° 6, 624.

119. Bretey (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 25 avril 1942, T. 136, p. 327.

120. Bretey (J.). — *C. R. Acad. Sc.*, 30 déc. 1940, p. 815, T. 211.

121. Charpy (J.). — *Bull. Acad. Nation. Méd. Fr*, 22-29 juin 1938, 132, 421.

122. Degos (R.). — *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 février 1949.

124. Steigler (A.). — *Klin. Wochen.*, août-sept. 1944, p. 319.

125. Carvalho (A.), Vidal (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 129, 1938, p. 687.

126. Berckerich (L. H.). — *Presse Médicale* 1940, p. 214.

127. Vaczi (L.), Toth (I.). — *Z. immunforsch*, 16 nov. 44, 105, p. 285.

128. Levaditi (C.), Pérault (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, janv. 1945, 139, 7.

129. Lwoff (A.), Morel (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, T. 68, 1942, avril-mai-juin, p. 323, et *Association des microbiol. de langue Française* 5 février 1942.

130. Lozza (M.). — *Minerva médica*, an. 30, T. 2, N° 36, 8 sept. 1939, p. 335.

131. Comar (M.). — *Maroc Médical*, 1945, oct.-nov., N° 256, 24, 198.

132. Dujardin (J.). — *Presse Médicale*, 25 janvier 1947, N° 6, p. 72.

133. Olazebrook (A. J.), Thomson (S.). — *J. Hyg. Cambridge*, janvier 1942, 42, 1.

134. Bown (W. B.), Mahoney (F.), Niedringhaus (A.), Locke (A.). — *J. immunol.*, mars 1945, 50, 161.

135. Goy (J.). — *Recueil de Médecine Vétérinaire*, novembre 1947, T. 123.

136. Rinehart (J. F.), Greenberg (L. D.), Mettier (S. R.), Bruckman (F.), Choy (F.). — *Arch. of int. medic.*, T. 61, N° 4, p. 537.

137. Rinehart (J. F.), Greenberg (L. D.), Olney (M.), Choy (F.). — *Arch. of int. Med.*, T. 61, N° 4, p. 552.

138. Charpy (J.). — *Presse Médicale* 1947, p. 224.

139. Prudhomme (R. O.). — *Assoc. Microbiol. langue Fr.*, 4 février 1943.

140. Altenfelder (M.). — *Brasil Médica*, an. 52, N° 47. 19 nov. 1938, p. 1050.

141. Jungeblut (C. W.). — *The Journal of exptl. Medic.* (Baltimore), T. 66, N° 4, octobre 1937, p. 459.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE. — L'ACIDE ASCORBIQUE :

Propriétés physiques et chimiques 11

Sources 13

Tests 13

Standards 15

Vitamine ou Hormone 15

Métabolisme 17

Activité physiologique 18

Vitamine C et Hormones 22

DEUXIEME PARTIE. — MOBILISATION DE LA VITAMINE ET APPLICATIONS :

Variations :

Agents physiques 26

Agents chimiques 26

Facteurs biologiques 29

Indications :

Indications générales 32

Propriétés antitoxiques 35

Propriétés antiinfectieuses 37

TROISIEME PARTIE. — OBSERVATIONS ET COMMENTAIRE :

Observations 47

Commentaire 57

CONCLUSION 59

BIBLIOGRAPHIE 61